

## Akut Böbrek Yetersizliğinin Etyopatogenezi

*Yard. Doç. Dr. Halil KA VGA CI\**  
*Yard. Doç. Dr. Cihangir EREM\**  
*Dr. Şükrü ULUSOY\**  
*Yard. Doç. Dr. Fazıl AYDIN\**

Akut böbrek yetersizliği (ABY), böbrek fonksiyonlarının ani ve hızlı bir şekilde bozulması sonucu su ve elektrolit dengesinde bozulma ve nitrojen bileşiklerinin birikimi ile kendini gösteren bir klinik tablodur (1,2). Klinik olarak belirgin ABY genellikle oligüri, serum kreatinininde 0.5 mg/dl/gün'ün ve kan üre azotunda 10 mg/dl/gün'ün üzerinde bir artışla birlikte. Bu şartlardan oligüri her zaman gerekli değildir. Oligüri dönemi çok kısa olarak gözden kaçabilir veya hiç olmayabilir. ABY'de komplet anüri nadirdir (1,3).

Etyoloji ülkeden ülkeye farklar göstermektedir. ABD'de vakaların %60'ı cerrahi ve travma ile ilgili, %40'ı çeşitli medikal nedenlere bağlı, %1-2'si gebelikle ilgilidir (1,3). Türkiye için kesin rakamlar yoktur. Yapılan bir çalışmada %58'i çeşitli tıbbi hastalıklara bağlı, %25'i cerrahi ve travma ile ilgili, %17'si gebelikle ilgili olarak bulunmuştur (4).

ABY'nin önemli nedenleri Tablo 1'de gösterilmiştir (1,3).

Akut renal yetmezliğin en sık sebebi iskemidir. Bu durumun sebebi çoğunlukla şiddetli hemoraji, aşırı volüm kaybı, İntraoperatif hipotansiyon, kardiojenik şok ve renal sirkülasyonu bozan intraoperatif girişimlerdir, iskeminin süresi ile böbrek yetmezliğinin derecesi arasında sıkı bir ilişki vardır. Eğer iske mi kısa sürerse renal fonksiyonlar kısa süre içinde problemsiz olarak düzelebilirken uzun sürmesi halinde ABY gelişir (1,5).

Renal iskeminin süresi ve şiddeti ile lezyon arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterilmiştir (5).

Nefrotoksik ajanlar sıklıkla ABY'ne yol açarlar. Bu bölümde bulunan ağır metaller, organik maddeler ve glikol çok sık kullanılmamasına rağmen, özellikle çevresel ve meslek hastalığı olarak nadiren ABY'ne yol açabilir. Çok kullanılmaları nedeniyle aminoglikozidler ve iyotlu kontrast maddelerin nefrotoksik etkileri önemlidir. Aminoglikozid kullanan hastaların %10'unda nefrotoksikite gelişir (6-7). Özellikle intravasküler volüm kaybını artıran ilaçlar, ileri yaş ve renal hipoperfüzyona yol

açabilecek bir hastalığın varlığı, hipopotasemi, aralıklı olarak diğer nefrotoksik ilaçların kullanılması ve potent diüretiklerin kullanılması aminoglikozid toksisitesini artırmaktadır (6-8). Kontrast maddelerin sağlıklı kişilerde de nefrotoksik etkisi vardır. Altta yatan hastalığın varlığında özellikle diabetik nefropatili hastalarda kontrast maddeye maruz kalınmasından sonra %10-40 arasında ABY gelişir (9). Metfloran, enfloran gibi bazı anestezi-klerde ABY'ne yol açabilir. Son yayınlarda anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörlerinin aşırı efferent vazodilatasyona yol açarak GFR'nını azalttığı ve ABY'ne yol açtığı belirtilmektedir (8).

Geniş miktarda myoglobinin dolaşıma girmesi ABY gelişmesine yol açmaktadır (10). Rabdomyoliz ve myoglobüri şiddetli travmadan dolayı ortaya çıkan bir tablodur (Crush sendromu). Kafa travması, şiddetli egzersiz ve epilepsi nöbetleri gibi kasların oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda nontravmatik rabdomyoliz de görülebilir. Ayrıca kas iskemisi, infeksiyonlar ve toksinler rabdomyoliz yoluyla ABY'ne yol açabilir. Muayenede kaslarda hassasiyet ve şişlik bulunabilir, fakat semptom olmaksızın da kas nekrozu olabilir. Tanı ancak kas biopsisi ile konulabilir. Myoglobüri sonucu gelişen ABY'nin mekanizması bilinmiyor. Tübüler obstrüksiyon ya da direkt toksik etki üzerinde durulmaktadır (1).

intravasküler hemolizlerde ABY'ne yol açabilir. Hemoglobin potent bir nefrotoksin değildir. Toksik etki eritrositlerden ortaya çıkan toksik etkili maddeler ve oluşan aneminin sebep olduğu hipoperfüzyon sonucudur (1).

Enfeksiyon etkenleri özellikle gram negatif bakterilerin endoksinlerinin hemodinamik etkileri sonucu ABY gelişebilmektedir (11).

Hamilelik sırasında görülen eklampsi, plasenta dekolmanı, amnion mayi embolisi, atonik hemoraji ve kriminal abortus girişimli ABY'ne yol açabilmektedir. Erken tedavi hayat kurtarıcıdır. Varsa enfeksiyon odağı (enfekte uterus v.b.) ortadan kaldırılmalıdır. Ağır disse-

\* Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları ABD, TRABZON

Tablo 1. ABY'nin etyolojisi

1. Prerenal Sebepler
  - A. Hipovolemi: Hemoraji, gastrointestinal ve renal kayıplar yanık, peritonit ve pankreatit gibi sıvı göllenmesi yapan durumlar.
  - B. Arteriyel volümde yetersizlik: Şiddetli kardiakyetmezlik, kalp tamponadı, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon ve anafaksi, sepsis ve ilaçlar gibi vasküler yatakta yetmezlik yapan durumlar.
  - C. Arteriyel oklüzyon: Bilateral renal arter tromboembolisi, soliter böbreğin tromboembolisi, aort veya renal arter anevrizmaları.
2. Renal Sebepler
  - A. Spesifik Renal Hastalıklar
    - a. Vasküler Hastalıklar: Vaskülit, malign hipertansiyon, trombotik trombositopenik purpura, skleroderma
    - b. Glomerulonefritler: Goodpasture sendromu, sistemik lupus eritematozus (SLE), periarteritis nodoza Schönlein purpurası, akut post streptokoksik glomerulonefrit.
    - c. Interstisyel nefritler: İlaçlar, hiperkalsemi, infeksiyon ve idiyopatik.
  - B. Akut Tübüler Nekroz
    - a. Post İskemik: Prerenal sebeplerin uzun sürmesi.
    - b. Pigmentler: Hemoglobini, rabdomyoliz.
    - c. Nefrotoksinler: Aminoglikozidler, sefalosporinler, amphotericin-B, civa, bizmut, uranyum, arsenik, bakır, kadmiyum, demir, karbon tetra klorür, glikol, iyotlu kontrast maddeler, streptozotosin, cisplatin.
    - d. Gebelikte ilgili: Septik abortus, uterin, hemoraji, eklampsi.
    - e. İntrarenal obstrüksiyon: Ürik asit, okzalik asit, sulfonamidler, mt thotreksat.
3. Postrenal Sebepler
  - A. Ekstrarenal obstrüksiyon: Taş veya tümöre bağlı ureteral obstrüksiyon, benign prostat hipertrofisi, retroperitoneal fibrozis ve yatrogenik sebepler.
  - B. Mesane Ruptürü: Travma.

mine Intravasküler koagülasyonu tabloya eklendiğinde oluşan kortikal nekroz böbrek yetmezliğini kalıcı hale getirebilir (11).

Penisilinler, sefalosporinler, rifampin, sulfonamidler gibi antibiyotikler, diüretikler, allopürinol, fenotiazin, fenilbutazon ve fenindion gibi ilaçlar akut interstisiel nefrite yol açarak ABY'ye neden olabilirler (6).

Akut poststreptokoksik glomerulonefrit, Good-pastüre sendromu, SLE, SBE, malign hipertansiyon ve PAN gibi hastalıklar glomerul ve glomerulu besleyen damarlarda hasara yol açarak ABY'ne yol açabilir (12).

Tüm hastalarda yukarıda bahsedilen etyolojik faktörler tek başına olmayabilir. Şok+yanlış kan transfüzyonu+aminoglikozid kullanımı gibi pekçok etyolojik faktör aynı vakada değişik kombinasyonlar halinde rol oynayabilir. Hastada başarılı bir tedavi için etkili olan etyolojik faktörün ortaya çıkarılması ve ABY tedavisine ek olarak etkene yönelik tedavinin planlanması zaruridir.

### ABY'NİN FİZYOPATOLOJİSİ

ABY'nin fizyopatolojisini ortaya çıkarmak için pek çok deneysel ve klinik çalışma yapılmıştır. Yapılan çalışmalarda ABY'nin fizyopatolojisinden renal hemodinamik faktörler, nefronal faktörler, metabolik ve hücrel faktörlerin sorumlu olduğu ortaya çıkarılmıştır (13).

Renal Hemodinamik Faktörler: Pekçok deneysel ABY modelinde özellikle ilk fazda renal hemodinamik faktörlerin rolünü gösteren renal vazokonstrüksiyon yoluyla renal kan akımında azalma gösterildi. Akut hasar meydana geldiğinde proksimal tübülüsden su ve solut rezorpsiyonu bozulur. Distal nefronda intratübüler solut artışı jukstaglomerular apparatusdan vazoaktif bileşiklerin serbestleşmesine yol açar. Serbestleşen bileşikler afferent arteriolar rezistansı artırıp glomerular filtrasyon

Tablo 2. Renal iskemi süresi ile lezyon arasındaki ilişki

Patojenik Mekanizma	Sindrom	İdrar Miktarı	İdrar Osmolalitesi	PENa*	Üre/Kreat. Klerensi	Reverzibl	GFR**
Kortikal Hipopertüzyon	Prerenal	Normalin	500 t	%1 i	U<C	Derhal	40-100 ml/dk
Medullar Hipopertüzyon	Azotemi intermediate	Altında	Düşük	%1 i	U=C	1-3 gün	20-60 ml/dk
Medullar iskemi	Send. Nonoligürik	Değişik	Düşük	Değişik	U=C	1-2 hafta	2-25 ml/dk
	ABY	400 ml/gün t	İzostenüri	Değişik	U=C	1-2 hafta	0-20 ml/dk
	Oligürik	400 ml/gün i	izostenüri	%1 t	U=C	1-3 hafta	0-20 ml/dk
Kortikal iskemi	inkomplet Kortikal Nekroz	Oligoanüri		Genellikle	u=c	Bilinmez	0-5 ml/dk
	Komplet Kortikal Nekroz	Anüri		%1 t	Her ikisi de	Genellikle çok az bir düzelme vardır ya da yoktur.	
		100 ml/gün		Genellikle Elde Edilmez.	-0-		

\* Fraksiyonel sodyum ekskresyon oranı

\*\* Glomerular Filtrasyon Oranı.

**Tablo 3.** ABY'nin fizyopatolojisi

1. Renal Hemodinamik Faktörler
  - a. Renin anjiyotensin sistemi
  - b. Endotelin
  - c. Adenozin
  - d. Prostaglandinler
2. Nefronal Faktörler
  - a. Tübül obstrüksiyon
  - b. Ultrafiltratngeremilimi
3. Hüresel ve metabolik faktörler
  - a. ATP kaybı
  - b. Kalsiyum
  - c. Oksijen serbest radikalleri

basıncını azaltarak GFR'yi azaltırlar. Bu yolla ultrafiltrasyon ve idrar miktarı azalır. Renal vazokontraksiyonu tek başına izah eden primer bir vazoaaktif bileşik tespit edilememiştir. Renal hemodinamik faktörleri izah ederken aşağıdaki bileşikler suçlanmıştır.

**1. Renin Anjiyotensin Sistemi:** ABY'nde jukstaklomerular apparatusda görülen histolojik değişiklikler, ABY'li hastalarda plazma renin aktivitesinde artış, yüksek tuzlu diyet gibi plazma renin aktivitesini azaltan manevralarla GFR'nin artması ABY'nde renin anjiyotensin sisteminin rolü olduğunu göstermektedir (13,14). Fakat renin anjiyotensin sistemi ABY'ndeki vazokontraksiyonu tek başına izah edememektedir. ACE inhibitörleri alan hastalarda, renin ve anjiyotensine karşı immunize edilen deney hayvanlarında ve anjiyotensin II'nin kompetitif antagonisti verilen hastalarda ABY seyirinde bir hafifleme olmamıştır (13). Hatta bazı çalışmalarda **ACE** inhibitörlerinin aşırı efferent vazodilatasyona yol açarak glomerular filtrasyon basıncını düşürüp GFR'ni azalttığı ortaya konmuştur (8).

**2. Endotelin:** Endotelin; büyük damarların endoteli, dalak, akciğer, çizgili kas, plazma ve böbrekte varlığı gösterilen ve anjiyotensin II'den 100 kat daha potent vazoaaktif bir ajandır (15,16). ABY'nde böbrek dokusunda ve plazmada endotelin miktarında artma gösterilmiştir (15-17,18,19). Endotelin renal vasküler rezistansı artırır, ayrıca glomerul mezenşial hücrelerinde kontraksiyona yol açarak filtrasyon yüzeyini azaltır (8,15). Deneysel modellerde anti-endotelin infüzyonu ile ABY'nin önlenilebildiği veya seyirinin hafifletilebildiği gösterilmiştir (15,20).

**3. Adenozin:** ABY'de doku hipoksisi nedeniyle oluşan ATP katabolizması sonucu, ATP yıkım ürünü olarak ortaya çıkan adenozinin potent bir vazokonstriktör olduğu gösterilmiştir. Başlangıç hasarından sonra vazokonstriksiyon şiddetlenerek hipoksiyi artırır ve bir kısır döngüye neden olur (13).

**4. Prostaglandinler:** ABY'de vazodilatatör etkili prostaglandinlerin böbrekte sentezinin azaldığı veya

böbreğin prostaglandinlere karşı hassasiyetinin azaldığı gösterilmiştir. Bu durum yukarıda sayılan vazokonstriktörlerin etkisini şiddetlendirmektedir (13,21).

**Nefronal Faktörler:** Nefronal faktörler ABY'nin seyir fazının patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Tübülüs epitel hücreleri hasara maruz kalınca bazal membrandan ayrılır ve tübülüs lümeni içine dökülür. Bu selüler debris özellikle henle ansı başta olmak üzere tübül obstrüksiyona yol açar. Bazal membrandan ayrılan hücreler tübülüs bütünlüğünü bozar, böylece insülin ve kreatinin gibi normalde difüzyabl olmayan maddelerde penetre olabilir. Bu yolla tübülüs lümeni içindeki sıvı ve solütler peritübülüs sıvıya ve sonuç olarak plazmaya dönerler.

Epitel hücresi nekrozu bazı nefronlarda obstrüksiyona yol açarken, bazı nefronlarda tübülüs sıvısının geri emilimi yoluyla GFR'ni azaltır. Deneysel modellerde iskemik ABY vakalarında nefronda komplet obstrüksiyon ve intratübülüs basınçta artış gösterilmiştir. Filtratın geri emilimi hem klinik hem de deneysel olarak gösterilmiştir. Çalışmalarda sıvının geri emilim yerinin nefronun proksimal parçası olduğu görülmüştür. Renal hasarı takiben hüresel döküntü ortadan kaldırılıp tübülüs bütünlüğü tekrar sağlayana kadar GFR düşük olarak kalır (1,3,13,22).

**Hüresel ve Metabolik Faktörler:** Hüresel ve metabolik faktörler ABY'nin seyir fazında önemli rol oynamaktadır. Bu faktörler aşağıda açıklanmıştır.

1. iskemi ve nefrotoksinlerin yol açtığı hasarda oksidatif fosforilasyon ve mitokondrielerde ATP yapımı bozulur. ATP kaybı hücrenin enerji gerektiren fonksiyonlarını ve hücre iskeletini koruma kabiliyetini bozar (13,23,24). Ayrıca adenin nükleoid katabolizması sonucu ortaya çıkan adenozin renal vazokonstriksiyonu artırarak iskemiye şiddetlendirir (13). ATP'nin azalması nedeniyle selüler volüm ve iyonik kompozisyonun devam ettirilmesi membran bütünlüğünün sağlanması gibi fonksiyonlarda yetmezlikler ortaya çıkar (13).

2. iskemide mitokondriyal disfonksiyona yol açan, membran fosfolipazlarını aktive eden, intraselüler proteazların aktivasyonuna yol açan ve sodyum-potasyum ATP-azı inhiye eden selüler ve subselüler kalsiyum (Ca<sup>++</sup>) iyon aktivitesinde artışlar olur. ATP kaybı nedeniyle hücre içi Ca<sup>++</sup> artışına engel olunamaz (8,13,25). Bu metabolik faktörlerdeki bozukluklar tübülüs epitel hücresi nekrozunu artırır (13,25).

3. ABY'de oksijen (O<sub>2</sub>) serbest radikalleri yapımında artış olmaktadır. Ortaya çıkan bu serbest radikaller lipid peroksidasyonu yaparak, membran bütünlüğünü bozar. Tedavide kullanılan O<sub>2</sub> serbest radikalleri gidericilerinin yararları O<sub>2</sub> serbest radikallerinin rolünü göstermektedir (8,10,13,26).

Nefrotoksinlerin yol açtığı ABY'nin mekanizması daha az bilinmektedir. Aminoglikozidler, kontrast mad-

deler ve amfoterisin-B bilinmeyen bir mekanizma ile renal kan akımını azaltmaktadır. Aminoglikozidler ve amfoterisin-B membran lipidleri ile karşılıklı etkileşime girmekte muhtemelen enzimler ve transport proteinlerini bozmaktadır. Bazı ajanlar oksijen serbest radikalleri yapımına neden olmakta ve selüler Ca<sup>++</sup> seviyelerinde bozulmalar meydana getirmektedir. Nefrotoksik ajanla-

rın toksik etkileri prerenal faktörlerin varlığında şiddetlenmektedir (6-9).

Asidik, tübüler sıvı varlığında hemoglobin ve myoglobin pigmentler intratübüler obstrüksiyona yol açarak tübüler basınçta artışa neden olurlar. Tübüler basınç artışı filtrasyon basıncını düşürerek GFR'nı azaltıp ABY'ne yol açabilir (19).

#### KAYNAKLAR

- Anderson RJ, Schrier RW. Acute Renal Failure. In: Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 2. New York: Mc Graw-Hill Book Co, 1992:1144-50.
- Turgan C, Çağlar Ş, Yasavui J. Akut Böbrek Yetmezliği. Türkiye Klinikleri 1982; 2(3):217-21.
- Grantham JJ. Acute Renal Failure. In: Cecil's Textbook of Medicine. 17th eel. Philadelphia: WB Saunders Co, 1992:544-9.
- Yücesoy M, Başar E, Hasanoğlu. Türkiye'de Akut Böbrek Yetmezliğinin Etiyolojisi Değişiyor mu? Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Araştırma Dergisi 1990; 8(6):543-8.
- Brezis M, Rosen S, Epstein HF. Acute Renal Failure. In: Bzenner BM, Rector FC, eds. The Kidney Saunders, 1986:735-99.
- Paller MS. Drug Induced Nephropaties. Med Clin North America 1991; 74(4):909-101.
- Humes HD. Aminoglycoside nephrotoxicity. Kidney Int 1988; 33:900.
- Weinberger HD, Anderson RJ. Prevention of Acute Renal Failure. Critical Care 1991; 6(2):95-101.
- Parney PS, Griffiths SM, Barnett BJ, et al. Contrast-material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: A prospective controlled study. N Engl J Med 1989; 320:143.
- Finn WF. Diagnosis and Management of Acute Tubular Necrosis. Med Clin North America 1990; 74(4):873-91.
- Çağlar S, Turgan C, Yavasul Ü. Akut Böbrek Yetmezliği. In: Çağlar Ş, ed. Klinik Nefroloji. 2.baskı. Medial Yayınları, 1986:141-53.
- Jennette JC, Faik RJ. Diagnosis and Management of Glomerulonephritis and Vasculitis Presenting as Acute Renal Failure. Med Clin North America 1990; 74(4):893-908.
- Gaudio MK, Siegel NJ. Patogenesis and Treatment of Acute Renal Failure. Ped Clin North America 1987; 34(3):771-87.
- Cianos A, Cleza J, Bernardo J, Echovarria J, Biaggioni I, Sabra R, Branch RA. Effect of Salt Supplementation on Amphotericin B Nephrotoxicity. Kidney Int 1991; 40:302-8.
- Kon V, Badr KF. Biological Actions and Pathophysiologic Significance of Endothelin in the Kidney. Kidney Int 1991; 40:1-12.
- Kohan DE. Endothelin Synthesis by Rabbit Renal Tubule Cells. Am J Physiol 1991; 261:F221-F226.
- Benigini A, Perico N, Gaspari F, Zoja C, Bellizzi L, Gabarelli M, Rumuzzi G. Increased Renal Endothelin Production in Rats With Reduced Renal Mass. Am J Physiol 1991; 260:F331-339.
- Kon V, Sugiura M, Inagami T, Harvie BR, Ichikawa I, Hoover RL. Role of Endothelin in Cyclosporine-Induced Glomerular Dysfunction. Kidney Int 1990; 37:1487-91.
- Tomita K, Nakanism T, Tomura S, Matsuda O, Ando K, Hiramasa S. Plasma Endothelin Levels in Patients With Acute Renal Failure. N Eng J Med 1990; 321(16):1127.
- Shibouta Y, Suzuki N, Shino A, Matsumoto H, Terashita Z, Konda K, Nishikawa K. Pathophysiological Role of Endothelin in Acute Renal Failure. Life Sciences 1990; 46:1611-8.
- Mask RH, Potak RV, et al. Effect of prostaglandin E administration in a nephrotoxic and vasoconstrictor model of acute renal failure. Kidney Int 1977; 12:122-30.
- Donohol JF, Venkotocholom MA, Bannard DB, et al. Tubular leakage and obstruction after renal ischemia. Structural-Functional correlations. Kidney Int 1978; 13:208-22.
- Malitoris BA. Ischemia-Induced Loss of Epithelial Polarity: Potential Role of the Actin Cytoskeleton. Am J Physiol 1991; 260:F769-78.
- Siegel NJ, Gaudio KM, Katz LA, et al. Amino acids and adenine nucleotides in acute renal failure. In: Brenner BM, Lozarus JM, eds. Acute Renal Failure. 2nd ed. New York. Churchill Livingstone: 1988.
- Schrier RW, Arnold PE, Van Putten VJ. Cellular Calcium in Ischemic Acute Renal Failure. Role of Calcium Entry Blockers. Kidney Int 1987; 32:313.
- Catroux P, Benckekroun N, Robert J, Cambar J. Influence of Trimetazidine on Deleterious Effects of Oxygen Radical Species in Post-Ischaemic Acute Renal Failure in the Rat. Cardiovascular Drugs and Therapy 1990; 4:816-7.